970853－005

＊＊2015年5月改訂（第5版）
＊2008年4月改訂（第4版）

体外診断用医薬品
［届出番号　13A2X00197218053］

ご使用に際しては、本添付文書をよくお読みください。

シクロスポリンキット
（分類コード番号：30419000）

セディア−シクロスポリン

全般的な注意

1．本品は、体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的には使用できません。
2．測定結果に基づく臨床判断は、臨床症状や他の検査結果などと合わせて担当医師が総合的に判断してください。
3．この添付文書に記載された使用方法に従って使用してください。記載された使用方法及び使用目的以外での使用については、測定値の信頼性を保証しかねます。
4．試薬が誤って目や口に入った場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。
5．各種自動分析装置でのご使用にあたっては、必ず測定装置の取扱説明書をよくお読みください。なお、別途、各機種別のパラメーターを用意しておりますので、必要な場合には弊社までご連絡ください。
6．本品を使用する際は精度管理を実施し、精度が確保されていることを確認してください。

形状・構造等（キットの構成）＊＊

構成試薬名　　成分
前処理液　　：緩衝液
EA試薬　　：β−ガラクトシダーゼ由来相補反応受容体（EA）
EA試薬溶解液：マウス抗シクロスポリンモノクローナル抗体
ED試薬　　：β-ガラクトシダーゼ由来相補反応供与体-シクロスポリン結合体（ED－シクロスポリン結合体）
クロロフェノールレッド-β-D-ガラクトピラノシドナトリウム
ED試薬溶解液：緩衝液
低濃度域キャリブレーターA：シクロスポリン
低濃度域キャリブレーターB：シクロスポリン
高濃度域キャリブレーターA（別売）：シクロスポリン
高濃度域キャリブレーターB（別売）：シクロスポリン

使用目的

全血中のシクロスポリン濃度の測定

シクロスポリンは、Tリンパ球に作用して免疫抑制作用を示す[3~5]ことから、臓器移植時の拒絶反応の抑制や自己免疫疾患等の治療に広く使用されています。しかしながら、その体内動態には個人差が有り、副作用として腎毒性や細胞毒性も知られています[6~12]。その上、有効治療濃度域や安全域が狭いことから、シクロスポリンの血中薬物濃度をモニタリングすることは、必要不可欠とされています。

測定原理

1．測定原理

セディア法（CEDIA法：Cloned Enzyme Donor Immunoassay）は遺伝子工学的に酵素β-ガラクトシダーゼをEnzyme Donor（ED）およびEnzyme Acceptor（EA）に分割し、分割した後にEDとEAが再会合してふたたび酵素活性を示す性質を利用しています。
検体中のシクロスポリンは、マウス抗シクロスポリンモノクローナル抗体（抗シクロスポリン抗体）に対して、β-ガラクトシダーゼ由来相補反応供与体（ED）-シクロスポリン結合体と競合的に反応します。その結果、検体中のシクロスポリンの濃度に比例してβ-ガラクトシダーゼの形成量が増加します。
本法ではこの酵素活性を発色基質クロロフェノールレッド-β-D-ガラクトピラノシド（CPRG）の加水分解物として比色測定し、シクロスポリンの濃度を求めます。

検体（シクロスポリン）＋ED-シクロスポリン結合体
＋抗シクロスポリン抗体 ⟶ 競合反応
EA＋ED-シクロスポリン結合体（残存）
⟶ EA・ED-シクロスポリン結合体（酵素活性）
EA・ED-シクロスポリン結合体＋CPRG
加水分解⟶クロロフェノールレッド生成

セディア−シクロスポリンは、ホモジニアス酵素免疫測定法の原理（CEDIA：Cloned Enzyme Donor Immunoassay）に基づき、全血のシクロスポリン濃度を迅速かつ簡便に測定することができます。

2．特長

1）前処理操作が簡単です。
2）キャリブレーターと試料量を変えることによって、低濃度域（25～450ng/mL）と高濃度域（450～2000ng/mL）を迅速かつ簡便に測定できます。
3）キャリブレーションは2点でできます。
4）各種汎用自動分析装置に適用可能です。

操作上の注意＊

1．測定試料の性質、採取法

1）測定試料
検体には、抗凝固剤にEDTA-2Kを使用した全血を使用します。
2）測定試料の保存について
検体は採血後直ちに測定してください。
検体を保存する場合は次のように保存し、凍結融解の繰り返しは避けてください。
なお、測定に際しては、検体を室内温度（15～30℃）に戻してから測定してください。
1週間以内に測定する場合　　2～8℃
4週間以内に測定する場合凍結　　−70℃
前処理を行なった試料は気泡が発生する場合があります。試料を自動分析装置にセットする場合は、気泡を取り除いてください。

2．妨害物質

1）ビリルビン60mg/dL、トリグリセリド1000mg/dL、尿酸20mg/dL、アルブミン10g/dL、γ-グロブリン10g/dLまで測定値に影響はありません。又、ヘマト

クリット値30.5～53.5％の範囲では測定値への影響はほとんどありません。

2）大腸菌β-ガラクトシダーゼに対する抗体をもつ患者の頻度はきわめて低いですが、検体中にその抗体がある場合、異常高値を示す可能性があります。

3）マウス抗体を使用しているため、ヒト抗マウス抗体が検体中にある場合、見かけのシクロスポリン測定値が高くなる可能性があります。

4）交差反応性

シクロスポリンの類似物質及び数種の薬物の交差性は次の表の通りです。

対　象　物　質	交差反応性(%)
AM1	3.6
AM9	18
AM4n	16
AM19	0.35
AM4N9	1.2
AM1c	1.2
塩酸Nアセチルプロカインアミド	＜0.015
アセトアミノフェン	＜0.015
アミカシン硫酸塩	＜0.015
アンピシリン	＜0.015
アザチオプリン	＜0.015
カルバマゼピン	＜0.015
クロラムフェニコール	＜0.015
シメチジン	＜0.015
ジゴキシン	＜0.015
ジギトキシン	＜0.015
ジピリダモール	＜0.015
ジソピラミド	＜0.015
エリスロマイシン	＜0.015
フロセミド	＜0.015
タクロリムス	＜0.075
硫酸ゲンタマイシン	＜0.015
カナマイシン	＜0.015
硫酸カナマイシン	＜0.015
ケトコナゾール	＜0.015
リドカイン	＜0.015
メチルプレドニゾロン	＜0.015
フェノバルビタール	＜0.015
フェニトイン	＜0.015
プレドニゾロン	＜0.015
プレドニゾン	＜0.015
塩酸プロカインアミド	＜0.015
硫酸キニジン	＜0.015
リファンピシン	＜0.025
スペクチノマイシン	＜0.015
硫酸ストレプトマイシン	＜0.015
サリチル酸	＜0.015
テオフィリン	＜0.015
トブラマイシン	＜0.015
トリアンテレン	＜0.015
バルプロ酸	＜0.015
塩酸バンコマイシン	＜0.015
ベラパミル	＜0.015
ペニシリン-G	＜0.015
硫酸モルヒネ	＜0.015
ラパマイシン	＜0.300
ミコフェノール酸	＜0.030

3．その他

1）検量用物質

低濃度域(25～450ng/mL)の測定には検量用物質としてキット中のキャリブレーターを使用してください。
高濃度域(450～2000ng/mL)の測定には検量用物質としてセディア－シクロスポリン高濃度域キャリブレーターA及びB(当社品)を使用してください。

2）試料量等の注意

測定に際しては低濃度域と高濃度域では試料量とキャリブレーターが異なりますので注意してください。

3）測定範囲に関する注意

測定値が2000ng/mLを超える場合は、検体を抗凝固剤にEDTAを使用したシクロスポリンフリーの全血で１：１に希釈し、再度前処理をして再測定してください。又、測定値が25ng/mL以下の場合は「25ng/mL以下」としてください。

用法・用量(操作法)

1．使用器具

① マイクロピペット
② ミキサー
③ 試験管

2．試薬の調製法

前処理液：前処理液をそのまま使用します。
試薬①：EA試薬をEA試薬溶解液で溶解して使用します。
試薬②：ED試薬をED試薬溶解液で溶解して使用します。
試薬①及び試薬②の調製後の安定性は２～８℃保存で60日間です。

3．試料の調製法

1）良く攪拌した検体(患者検体、キャリブレーター、管理検体)を100μL取り、前処理液400μLを加え、十分に混和します。

2）ミキサーで２～５秒間攪拌し、試料とします。
調製した試料は15～25℃で1.5時間安定です。

3）測定(操作)法

本品は各種汎用自動分析装置にて使用されますので、その操作法の一例を示します。

試料[a)] 25μL ＋ 試薬① 225μL →(37℃ 5分)
＋ 試薬② 100μL →(37℃ 247秒～300秒) 測定(吸光度※)
→ 濃度計算

※吸光度：660nmと570nmの吸光度差
検量用物質：キット キャリブレーター(当社指示値)
(使用時は患者検体と同様に前処理を行い使用します。)

a) 高濃度域(450～2000ng/mL)を測定する場合は試料量は４μLとします。
低濃度域の場合は低濃度域キャリブレーター、高濃度域の場合は高濃度域キャリブレーターを用います。

測定結果の判定法

1．参考基準範囲

全血中のシクロスポリン濃度と臨床効果との相関は弱く、また薬剤に対する感受性にも個人差が認められることから、明確な治療濃度範囲は提唱されていません。従って、統計学的に十分な検体数を用いて全血中のシクロスポリン濃度を測定し、各施設でのシクロスポリンの有効治療濃度を求めるべきとされています。実際の治療にあたっては、測定したシクロスポリン濃度が、各施設で設定された有効治療濃度範囲内にあることを確認してください。シクロスポリンの免疫抑制作用に対する感受性、移植の種類、移植前後の薬剤投与量、移植時間、他薬剤の併用、また腎毒性等の副作用に関しては、個人差があるので、同一施設においても各個人の全血中のシクロスポリン最適濃度を考慮すべきとされています。即ち、各施設で設定された有効治療濃度範囲内であっても必ずしも安全ではなく、同施設の全ての患者に有効とは限りません。特に、シクロスポリンによる治療内容を変更する場合、全血中のシクロスポリン濃度だけで判断するのではなく、臨床的にあらゆる方面から慎重に検討してください。

2．検体により、検体中の目的成分以外の物質との反応や妨害反応を生じることがあります。測定値や測定結果に疑問がある場合は、再検査や希釈再検査、あるいは他の検査方法により確認してください。

性能

1．感度

低濃度域キャリブレーターAを20回同時に測定するとき、測定値の標準偏差の２倍として定義する最小検出感度は25ng/mL以下

2．正確性　測定期待値の80～120％

3．同時再現性　変動係数　10%以下

4．測定範囲（7170形日立自動分析装置による）

低濃度域　　25～ 450ng/mL

高濃度域　450～2000ng/mL

5．相関性

全　血　N＝118　r ＝0.976　$y=0.95x+11.78$

対照法　既承認体外診断用医薬品（酵素免疫法）

6．較正用標準物質

シクロスポリン（米国薬局方）

使用上又は取扱い上の注意＊

1．取扱い上（危険防止）の注意

1）検体はHIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。

2）キット中の低濃度域キャリブレーター及び高濃度域キャリブレーターは、HBs抗原陰性、HIV抗体（AIDSウイルス抗体）陰性、HCV抗体陰性を確認した血清から調製されていますが、ご使用の際には感染の危険のあるものとして、検体と同様に十分に注意してください。

3）各構成試薬には、防腐剤としてアジ化ナトリウムが含まれておりますので、誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合は速やかに水で洗い流す等の応急処置を行い、必要であれば医師の手当てを受けてください。

2．使用上の注意

1）本品は凍結を避け、貯法に従い保存してください。凍結させた試薬は、品質が変化して正しい結果が得られないことがありますので使用しないでください。

2）調製した試薬①、試薬②は凍結を避け、２～８℃に保存してください。誤って凍結させた試薬①、試薬②は、品質が変化して正しい結果が得られないことがありますので使用しないでください。

3）使用期限を過ぎた試薬は、測定値の信頼性を保証しかねますので、使用しないでください。

4）試薬を注ぎ足して使用することは避けてください。

5）試薬、低濃度域キャリブレーターはキット内で使用し、他の製造番号の試薬との組み合わせは絶対に避けてください。

6）調製した試薬②は橙色～淡赤色です。暗赤色又は紫色を呈した場合は汚染された恐れがあるため、使用せずに廃棄してください。

7）EA試薬、ED試薬のバイアル瓶の中は陰圧になっていますので、開栓時、中の試薬を飛散させないように静かに開けてください。

8）測定は直射日光を避けて行ってください。

3．廃棄上の注意

1）使用済の検体及び検体容器などを廃棄する前に0.1％濃度以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液に１時間以上浸すか、又はオートクレーブ（121℃、20分間）で処理してください。

2）検体又は検体を含む溶液が飛散した場合、感染を防止するため、0.1％濃度以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液等でよく拭き取ってください。

3）試薬及び処理した検体などを廃棄する場合には、廃棄物に関する規定に従い、医療廃棄物又は産業廃棄物などとして処理してください。

4）試薬の廃棄にあたっては、水質汚濁防止法等の規制に留意してください。

5）各構成試薬には、防腐剤としてアジ化ナトリウムが含まれています。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性の強い金属アジドを生成することがありますので、廃棄の際は大量の水と共に洗い流してください。

4．その他の注意

容器等は他の目的に転用しないでください。

貯法、有効期間

1．貯　　法　　２～８℃

2．有効期間　　製造後２年間

（使用期限は外装に記載してあります）

包装単位＊＊

名　称		包　装
セディア－シクロスポリン	前処理液	98mL　×1
	EA試薬	41mL用×1
	EA試薬溶解液	41mL　×1
	ED試薬	19mL用×1
	ED試薬溶解液	19mL　×1
	低濃度域キャリブレーターA	2.5mL ×1
	低濃度域キャリブレーターB	2.5mL ×1
セディア－シクロスポリン（別売）	高濃度域キャリブレーターA	4mL　×1
	高濃度域キャリブレーターB	4mL　×1

主要文献

1）Fowler A., Zabin I.：Amino acid sequence of galactosidase, J. Biol. Chem., **253**, 5521～5525, 1978.
2）Henderson D. R., Friedman S. B., Harris, J. D., Manning W. B., Zoccoli M. A.：CEDIA™ A New Homogeneous Immunoassay System, Clin. Chem., **32**(9), 1637-1641, 1986.
3）Britton S., Palacios R.：Cyclosporine A-Usefulness, risks and mechanism of action, Immunological Review., **65**, 5, 1982.
4）Keown P. A., Essery G. L., Stiller C. R., Sinclair N. R., Mullen R., Ulan R. A.：Mechanisms of immunosuppression by cyclosporine, Transplantation Proceedings., **13**(1), 386, 1981.
5）White D. J. G.：Cyclosporine A clinical pharmacology and therapeutic potential, Drugs, **24**, 332, 1981
6）Barton C. H., Vaziri N. D.：Cyclosporine nephrotoxicity, International J. of Artificial Organs, **8**, 291-296, 1985.
7）Myers B. D. et al.：Cyclosporine-nephrotoxicity, N. Engl. J. Med., **311**, 699-705, 1985.
8）Atkinson K. et al.：Transplantation Proc., **15**, 2761, 1983.
9）Hows J. M., Chipping P. M., Fairhead S., Smith J., Baughan A., Gordin-Smith E. C.：Nephrotoxicity in bone marrow transplant recipients treated with cyclosporine A., Br. J. Haematol., **54**(1), 69-78, 1983.
10）Kahan B. D., Wideman C. A., Reid M., Gibbons S., Jarowenko M., Flechner S., Van Buren, C. T.：The value of serial serum trough cyclosporine levels in human renal transplantation., Transplantation Proc., **16**(5), 1105-1199, 1984.
11）Keown P. A. et al.：Transplantation and clinical immunology, In:Toursine J. L., ed., Exerpta Medica, **13**, 34, 1981.
12）Bowers L. D., Canafax D. M.：Cyclosporine：Experience with therapeutic monitoring., Therapeutic Drug Monitoring., **6**(2), 142-147, 1984.

お問い合わせ先＊

積水メディカル株式会社　学術担当
電話番号　0120-249-977
FAX番号　0120-247-477

［アダプターの使用方法］

アダプター（試薬①、試薬②調製用：３個）
試薬と試薬溶解液の混合時に下図のように使用してください。

溶解方法

①EA試薬容器とEA試薬溶解液容器、又はED試薬容器とED試薬溶解液容器をキット付属のアダプターで結合します。
② 泡を立てないように穏やかに転倒混和します。
③内容物全量が試薬溶解液容器に移ったことを確認し、アダプターと試薬容器を取り外します。
④試薬溶解液容器にフタをし、約５分間静置します。
⑤再度泡を立てないように穏やかに転倒混和し、内容物を溶解します。

製造販売元＊　積水メディカル株式会社
東京都中央区日本橋三丁目13番5号

製造元＊＊ Microgenics Corporation
46500 Kato Road, Fremont, CA 94538 USA